

《症例報告》

全身タリウムシンチグラフィで明瞭な骨格の描出を認めた
前立腺癌びまん性骨転移例

津布久雅彦* 林 三進* 伊東 邦子* 金子稜威雄*
嶋田 守男* 赤坂 喜清** 草間 香* 木暮 喬*

要旨 前立腺癌びまん性骨転移例において塩化タリウムの骨髄集積による明瞭な骨格の描出を認めた。臨床的には前立腺に異常を認めなかったが、早期胃癌の術後に白血球減少をきたしたことを契機とし、骨髄生検および前立腺生検により確定診断された。骨 X 線像での造骨性骨変化は軽微で、骨髄生検組織でも腫瘍細胞浸潤増殖に伴う骨梁の破壊、反応性の骨梁の肥厚を呈さない骨梁間型¹⁾の骨転移と考えられた。前立腺癌の骨転移に伴う骨組織の形態学的変化は造骨型が大半をしめ、広範囲に骨梁を保ったまま浸潤増殖するものは比較的多いとされている。生理的には骨集積を認めない塩化タリウムを悪性腫瘍例に適用することにより、非侵襲的な骨髄転移診断への一助になりうるものと考えられる。

(核医学 32: 1249-1253, 1995)

I. はじめに

近年塩化タリウムは腫瘍親和性放射性核種として、骨軟部腫瘍への臨床適用が拡大されてきている²⁾。しかし、腫瘍形成性病変への応用が主であり^{3,4)}、われわれが知りうる限り、広範囲に及ぶびまん性の骨転移(骨髄転移を含む)での報告はない。今回、貧血、顆粒球減少を契機に診断された前立腺癌びまん性骨転移例において、塩化タリウムのびまん性骨髄集積による明瞭な骨格描出を認め、骨髄内腫瘍浸潤の全身評価に有用と考えられたので報告する。

II. 症 例

70 歳, 男性

平成 6 年 6 月 3 日, 早期胃癌 (IIc) の診断にて当大学付属大森病院で胃全摘術を受けた。術後の病理診断は moderately differentiated adenocarcinoma, m, INFα, ly0, v0, n(0/5) であった。術前の血液検査所見で軽度の貧血 (Hb 10.1 g/dl), 白血球の減少 ($2.5 \times 10^3/\text{mm}^3$), アルカリフォスファターゼの軽度上昇 (314 IU/L, 正常値 65-216) を認めていたが、術後も遷延したため、骨転移を疑った。骨シンチグラフィでは、全身像にて、軀幹骨のびまん性の集積亢進と大腿骨近位でのやや不均一な集積亢進がみられたが、腎、尿路系の描出は良好に認められた。スポット像でも明らかな限局性の集積亢進は認めなかった (Fig. 1a, b)。単純 X 線像では、椎間の狭小化、骨棘形成、椎間関節の骨硬化像などの変形性変化を認めるが、全体に硬化性変化には乏しかった (Fig. 2)。加齢による骨変化と骨転移との鑑別ならびに全身検索を目的として、塩化タリウム 111 MBq 静脈投与後、10 分後

* 東邦大学医学部第一放射線医学教室

** 同 第二病理学教室

受付: 7 年 8 月 2 日

最終稿受付: 7 年 9 月 14 日

別刷請求先: 大田区大森西 6-11-1 (☎ 143)

東邦大学第一放射線医学教室

津 布 久 雅 彦

より、全身の前後像を撮像した。成人の赤色髄分布に一致した軀幹骨および左側にやや優位な大腿骨近位の明瞭な描出を認めた。また左鎖骨上窩と思われる部位に異常集積を認めたが、同部位のリンパ節腫脹と一致していた (Fig. 3)。骨髓穿刺を胸骨および後腸骨陵で試みたが、dry tapであった。後腸骨陵よりの骨髓生検および鎖骨上リンパ節生検より病理組織学的に胃中分化腺癌と異なる低分化腺癌を認め、前立腺癌が疑われた。ただし、前立腺は軽度の肥大を認めるも、超音波検査でも悪性所見は認められなかった。しかし、血清 prostatic specific antigen (PSA) が 126.1 ng/ml (正常値 0-3) と異常高値を示したため、前立腺生検を

施行した。骨髓組織と類似した低分化腺癌を認め、しかも prostatic acid phosphatase (PAP) の免疫組織染色で骨髓、前立腺ともに陽性であった。以上より、病理組織学的に前立腺癌の骨髓転移と確定診断された。骨髓生検組織は正常骨髓組織と低分化腺癌組織の割合はほぼ同等で骨梁間に腫瘍組織が浸潤増殖しており、骨梁の破壊、反応性の骨形成性変化は認められなかった (Fig. 4a, b)。

III. 考 察

前立腺癌は臨床症状が出現する以前に転移をきたしている頻度が他のがんに比して格段に高いと言われており、原発巣による症状がなく転移巣による症状が先行して現れることもしばしばある⁹⁾。本症例も骨転移による軽度の汎血球減少症が診断の契機となった。前立腺癌の骨転移巣は造骨性の変化を呈することが多く、溶骨性の変化のみを呈することはほとんどないとされている。森脇ら¹⁰⁾は骨転移を病理学的立場から、造骨型、溶

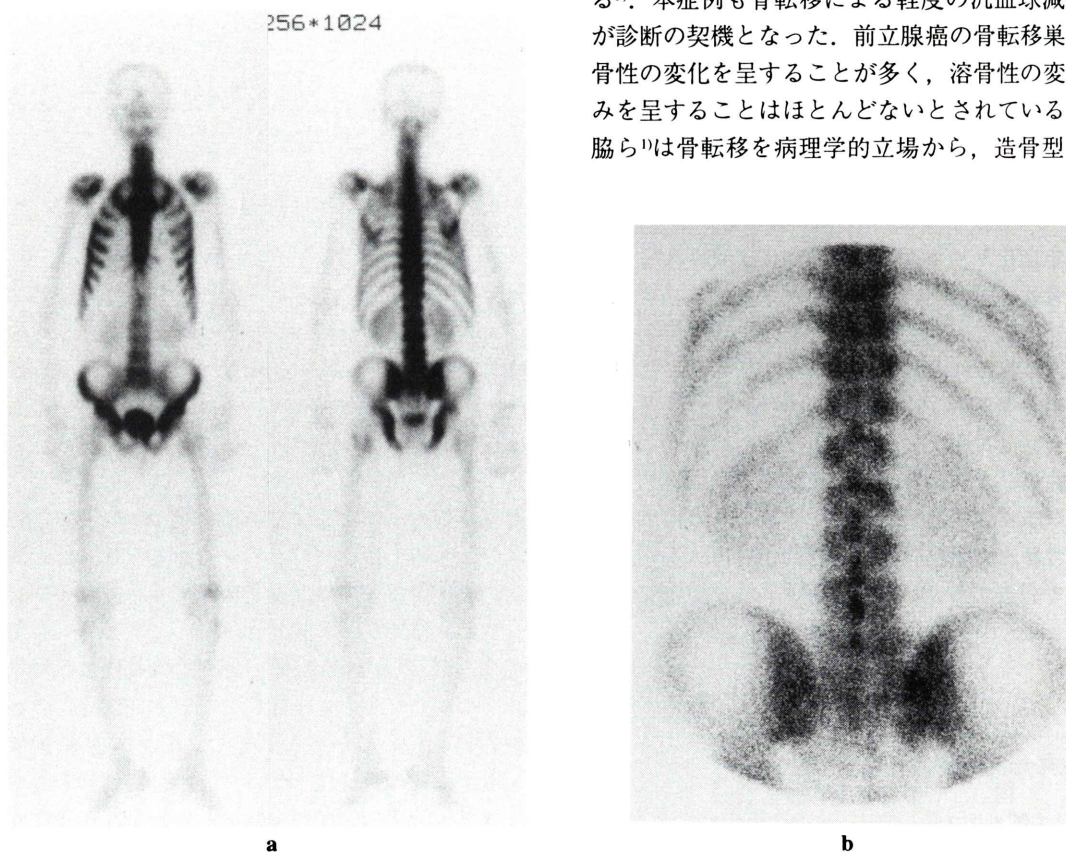


Fig. 1 (a) ^{99m}Tc -HMDP bone scintigraphy showing diffusely increased uptake in the axial skeleton, but visualization of the kidney and urinary bladder is apparent. (b) No focal abnormal accumulations are seen on spot image.

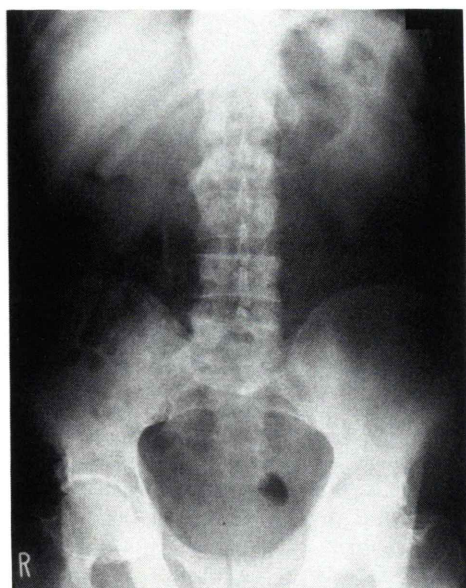


Fig. 2 Osteoblastic findings are not remarkable on a plain radiograph.

骨型、混合型のほかに、造骨、溶骨のいずれも認めず既存の骨梁を保ちつつ、海綿質に腫瘍が浸潤増殖する骨梁間型を分類している。転移初期には大部分がこの型をとるが、広範な転移にもかかわらず、海綿質にのみ進展するものが比較的稀ながら存在するとしている。さらに、胃癌、肺小細胞癌では骨梁間型骨転移を呈する頻度が高いが、前立腺癌でも剖検例のうち25%に骨梁間型を見たとしている。本症例は単純X線像上、造骨反応が乏しかったが、骨シンチグラフィでは軀幹骨のびまん性の集積亢進を認めた。しかし、腎、膀胱の描出は明瞭であり、いわゆる“super scan”とされるなかでも一見正常と見誤られる可能性の高い症例と考えられた。広範な骨転移にもかかわらず骨シンチグラフィでfalse negativeを呈したとの報告^{6,7)}は、X線像でのびまん性の骨硬化像、あるいは骨梁の融解像および骨髓信号の異常がX線CT、MRIで確認されたものである。これらの報告でのfalse negativeの原因は解像力、検出能にもあるが、集積亢進がびまん性かつ対称性にみられることや骨融解が主として骨梁レベルに留まるた

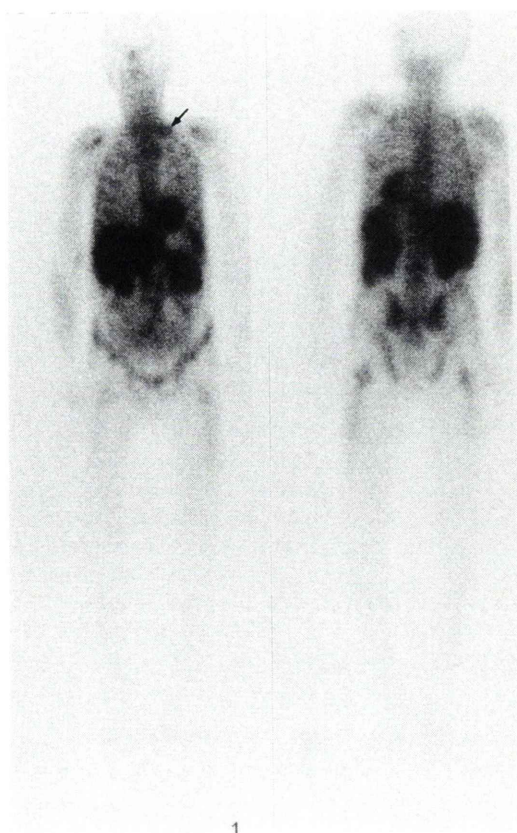


Fig. 3 Whole body ^{201}Tl -chloride scintigraphy. Diffuse visualization of axial skeleton is obvious. Focal abnormality in the left supraclavicular region (arrow) indicates a lymph node metastasis.

めに、骨形成反応に乏しいことにあると考える。

近年、前立腺癌において、骨形成促進因子であるBMP (bone morphogenetic proteins) のmRNAの発現が確認され、造骨型骨転移への関与が推測されている⁸⁾。本症例がびまん性に浸潤していると考えられるにもかかわらず反応性骨形成性変化に乏しかった理由は、腫瘍細胞の骨芽細胞促進因子の産生能が低い可能性も推測される。近年、再び腫瘍親和性放射性核種として、塩化タリウムが注目され、骨・軟部腫瘍に対しても臨床適応が拡大されてきているが、撮像範囲を限定し、主に固形腫瘍の良悪性の鑑別診断、治療効果判定における利用が一般的である。前立腺癌へのタリウム集

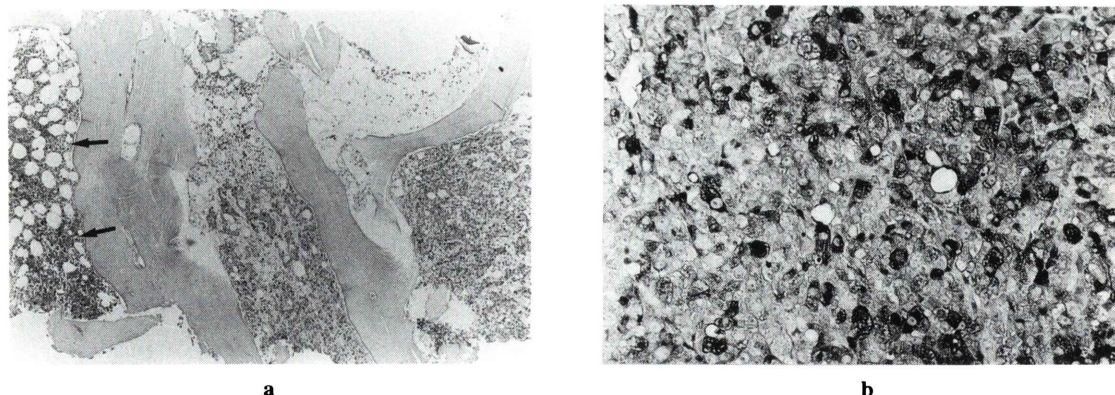


Fig. 4 (a) Biopsy of the bone marrow discloses a poorly differentiated adenocarcinoma. Tumor cells lie between the trabeculae, and proliferating tumor cells replace the marrow. The osteoblastic response to metastasis resulting in the proliferation of small trabeculae is not found. In contrast, normocellular bone marrow is revealed on the left side (arrows). (b) Immunohistochemical staining of prostatic acid phosphatase (PAP) on metastatic adenocarcinoma. Note expression of PAP on the neoplastic cells.

積については胸骨転移巣への集積を心筋シンチの際に認めたとの報告⁹⁾があるが、多数例での詳細な報告は検索した限りではない。

骨シンチグラフィが単に骨形成反応を反映した画像であるのに対し、塩化タリウムは腫瘍組織の血流、腫瘍細胞の量および viability を反映する³⁾ことから、より直接的に骨転移を表現するものと考えられる。森脇らも、造骨性骨転移においても、転移腫瘍細胞と骨形成の量的関係はかならずしも平行しないとしている¹⁾。骨組織は通常の撮像ではタリウムの集積を認めず¹⁰⁾、骨格の描出が得られれば、異常集積の指摘が可能である。Granulocyte stimulating factor (GCSF) による骨髄の代謝亢進状態¹¹⁾や溶血性貧血¹²⁾においても骨髄の描出を認めたとの報告があるが、本症例は骨髄腔の約半分を腫瘍細胞が占めていたこと、正常骨髄組織は正形成を呈しており、脂肪髄成分も正常に認められたことより、骨髄集積の原因は主に腫瘍細胞自体へのタリウム集積によるものと考えられる。

肺小細胞癌は固形腫瘍のなかでは最も高頻度に骨髄転移をきたすことから、その有無は患者の治療方針決定、施設間の治療成績の比較などに必要とされている。しかし、全例に骨髄採取を行うこ

とは侵襲的であり、検出率が低い。MRI による骨髄転移の評価法も試みられているが¹³⁾、年齢等による正常の赤色髄の分布パターンのばらつきなどの要因から、骨髄転移の診断法としては、質的診断に限界があり、確定診断には骨髄穿刺、組織生検を要する。また、時間的な制約から撮像部位が限られることから全身の検索には不向きである。核医学的診断法の利点は一度に全身の検索が可能な点である。固形腫瘍ならびに非固形腫瘍の骨髄浸潤の拡がりの視覚的評価手段、確定診断のための骨髄採取の適応症例のスクリーニング手段として、塩化タリウムによる全身シンチグラフィの利用、応用が望まれる。しかしながら、骨髄描出と骨髄転移腫瘍の量的な関係については、今後さらに症例をかさね検討する必要がある。

文 献

- 1) 森脇昭介, 山本洋介, 高嶋成光, 柴田 洋, 原享子: 転移性骨腫瘍——とくに造骨・溶骨機序について——. 病理と臨床 3: 895-904, 1985
- 2) 利波紀久, 伊藤和夫, 油井信春, 照井頌二, 鳥塚莞爾: 腫瘍の診断における塩化タリウム (²⁰¹Tl) 注射液の有用性(第2報)——骨・軟部腫瘍および縦隔腫瘍における検討——. 核医学 31: 63-74, 1994
- 3) Ramanna L, Waxman A, Binney G, Waxman S, Mirra

- J, Rosen G: Thallium-201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with gallium-67 and technetium-MDP in evaluation of chemotherapy response. *J Nucl Med* **31**: 567–572, 1990
- 4) 小山雅司: 骨転移に対する ^{201}Tl -chloride シンチグラフィの臨床的有用性. *核医学* **32**: 9–18, 1995
 - 5) 大森弘之, 那須保友: 泌尿器科領域悪性腫瘍の骨転移, 副島林造, 清水信義, 福永仁夫編, 骨転移—病態・診断・治療, 金芳堂, 京都, 1995, pp. 247–254
 - 6) Thrupkaew AK, Henkin RE, Quinn JL: False negative bone scans in disseminated metastatic disease. *Radiology* **113**: 383–386, 1974
 - 7) Mehta RC, Wilson MA, Perlman SB: False-negative bone scan in extensive metastatic disease: CT and MR findings. *JCAT* **13**: 717–719, 1989
 - 8) Wozney JM: Bone morphogenetic proteins and their gene expression. Noda M, Cellular and Molecular Biology of Bone. Academic Press, Tokyo, pp. 131–167, 1993
 - 9) Intenzo CM, Desai AG, Park CH: Thallium-201 uptake by the sternum. *Clin Nucl Med* **11**: 214–215, 1986
 - 10) Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E, Ansari AN, Greene W, Fairchild RG, et al: Thallium-201 for medical use. part 3: human distribution and physical imaging properties. *J Nucl Med* **18**: 133–140, 1977
 - 11) Abdel-Dayem HM, Sanchez J, Al-Mohannadi S, Kempf J: Diffuse thallium-201-chloride uptake in hypermetabolic bone marrow following treatment with Granulocyte stimulating Factor. *J Nucl Med* **33**: 2014–2016, 1992
 - 12) 藤井忠重, 田中正雄, 広瀬芳樹, 平山二郎, 平田健次郎, 中西文子, 他: ^{201}Tl シンチグラフィにおける骨・骨髓集積の検討——特に骨髓異常との関係——. *核医学* **26**: 551–558, 1989
 - 13) Trillet V, Revel D, Combaret V, Favrot M, Loire R, Tabib A, et al: Bone marrow metastases in small cell lung cancer: detection with magnetic resonance imaging and monoclonal antibodies. *Br J Cancer* **60**: 83–88, 1989

Summary

Clear Skeletal Visualization on Whole Body ^{201}Tl -chloride Scintigraphy: A Case of Prostatic Cancer with Diffuse Bone Metastases

Masahiko Tsubuku*, Sanshin Hayashi*, Kuniko Itoh*, Itsuo Kaneko*,
Morio Shimada*, Yoshikiyo Akasaka**, Kaoru Kusama*
and Takashi Kogure*

*First Department of Radiology, **Second Department of Pathology,
Toho University School of Medicine

A 70-yr-old man who was diagnosed as early gastric cancer showed leukocytopenia after total gastrectomy. Osteosclerotic findings on radiography were not remarkable. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDP bone scintigraphy showed diffusely increased uptake in the axial skeleton, but visualization of the kidney and urinary bladder was apparent. However, whole body ^{201}Tl -chloride scintigraphy showed diffuse abnormal visualization of axial skeleton. Physical and ultrasonographic examination indicated no abnormality in prostate. Afterward, further investigation, including bone marrow biopsy and immunohistochemical study, confirmed

the diagnosis of bone metastasis from prostatic cancer. Microscopically, metastatic tumor cells were located in the intertrabecular space. Furthermore, no osteoclastic bone resorption or new trabecular bone formation was seen in this biopsy specimen.

These findings suggest that whole body ^{201}Tl -chloride scintigraphy can be a useful non-invasive diagnostic tool to investigate patients with suspicious malignancy in the bone marrow.

Key words: Prostatic cancer, Diffuse bone metastases, Bone marrow, ^{201}Tl -chloride, Whole body imaging.